

特許協力条約

発信人 日本国特許庁（国際調査機関）

出願人代理人 庄司 隆 様 あて名 〒 101-0032 東京都千代田区岩本町3丁目2番10号 SN岩本町ビル6階		PCT 国際調査機関の見解書 （法施行規則第40条の2） 【PCT規則43の2.1】	
出願人又は代理人 の書類記号 GP04-1019PCT		発送日 （日.月.年） 22.11.2004	
国際出願番号 PCT/J P 2004/014378	国際出願日 （日.月.年） 30.09.2004	優先日 （日.月.年） 30.09.2003	
国際特許分類（IPC）Int. Cl. A61K 45/00, A61P 9/10, A61P 21/00, A61P 25/16, A61P 25/28, C12Q 1/37, C12N 15/12, C12N 15/57, G01N 33/15, G01N 33/50			
出願人（氏名又は名称） 第一製薬株式会社			

1. この見解書は次の内容を含む。

- ☒ 第I欄 見解の基礎  
☐ 第II欄 優先権  
☒ 第III欄 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解の不作成  
☐ 第IV欄 発明の単一性の欠如  
☒ 第V欄 PCT規則43の2.1(a)(i)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明  
☐ 第VI欄 ある種の引用文献  
☐ 第VII欄 国際出願の不備  
☐ 第VIII欄 国際出願に対する意見

2. 今後の手続き

国際予備審査の請求がされた場合は、出願人がこの国際調査機関とは異なる国際予備審査機関を選択し、かつ、その国際予備審査機関がPCT規則66.1の2(b)の規定に基づいて国際調査機関の見解書を国際予備審査機関の見解書とみなさない旨を国際事務局に通知していた場合を除いて、この見解書は国際予備審査機関の最初の見解書とみなされる。

この見解書が上記のように国際予備審査機関の見解書とみなされる場合、様式PCT/ISA/220を送付した日から3月又は優先日から22月のうちいずれか遅く満了する期限が経過するまでに、出願人は国際予備審査機関に、適当な場合は補正書とともに、答弁書を提出することができる。

さらなる選択肢は、様式PCT/ISA/220を参照すること。

3. さらなる詳細は、様式PCT/ISA/220の備考を参照すること。

見解書を作成した日 27.10.2004			
名称及びあて先 日本国特許庁（ISA/J P） 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官（権限のある職員） 新留 素子	4 P	3 4 3 6
電話番号 03-3581-1101 内線 3490			

様式PCT/ISA/237（表紙）（2004年1月）

## 第 I 欄 見解の基礎

1. この見解書は、下記に示す場合を除くほか、国際出願の言語を基礎として作成された。

- ☐ この見解書は、\_\_\_\_\_語による翻訳文を基礎として作成した。  
それは国際調査のために提出された PCT 規則 12.3 及び 23.1(b) にいう翻訳文の言語である。

2. この国際出願で開示されかつ請求の範囲に係る発明に不可欠なヌクレオチド又はアミノ酸配列に関して、以下に基づき見解書を作成した。

a. タイプ ☒ 配列表

☐ 配列表に関連するテーブル

b. フォーマット ☐ 書面

☒ コンピュータ読み取り可能な形式

c. 提出時期 ☒ 出願時の国際出願に含まれる

☐ この国際出願と共にコンピュータ読み取り可能な形式により提出された

☐ 出願後に、調査のために、この国際調査機関に提出された

3. ☐ さらに、配列表又は配列表に関連するテーブルを提出した場合に、出願後に提出した配列若しくは追加して提出した配列が出願時に提出した配列と同一である旨、又は、出願時の開示を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。

4. 補足意見：

## 第Ⅲ欄 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解の不作成

1. 次に関して、当該請求の範囲に記載されている発明の新規性、進歩性又は産業上の利用可能性につき、次の理由により審査しない。

☐ 国際出願全体

☒ 請求の範囲 1-5, 8-11

理由:

☒ この国際出願又は請求の範囲 1-5 は、国際予備審査をすることを要しない次の事項を内容としている（具体的に記載すること）。

請求の範囲 1-5 は、神経細胞死阻害方法であるが、該方法には人体の治療方法も包含されると認められるから、国際調査をすることを要しない対象に係るものである。

☒ 明細書、請求の範囲若しくは図面（次に示す部分）又は請求の範囲 8-11 の記載が、不明確であるため、見解を示すことができない（具体的に記載すること）。

補充欄に記載

☐ 全部の請求の範囲又は請求の範囲 が、明細書による十分な裏付けを欠くため、見解を示すことができない。

☒ 請求の範囲 1-5, 8-11 について、国際調査報告が作成されていない。

☐ ヌクレオチド又はアミノ酸の配列表が、実施細則の附属書 C（塩基配列又はアミノ酸配列を含む明細書等の作成のためのガイドライン）に定める基準を、次の点で満たしていない。

書面による配列表が

☐ 提出されていない。

☐ 所定の基準を満たしていない。

コンピュータ読み取り可能な形式による配列表が

☐ 提出されていない。

☐ 所定の基準を満たしていない。

☐ コンピュータ読み取り可能な形式によるヌクレオチド又はアミノ酸の配列表に関連するテーブルが、実施細則の附属書 C の 2 に定める技術的な要件を、次の点で満たしていない。

☐ 提出されていない。

☐ 所定の技術的な要件を満たしていない。

☐ 詳細については補充欄を参照すること。

第V欄 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についてのPCT規則43の2.1(a)(i)に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性 (N)	請求の範囲	6, 7, 12	有
	請求の範囲		無
進歩性 (IS)	請求の範囲	6, 7, 12	有
	請求の範囲		無
産業上の利用可能性 (IA)	請求の範囲	6, 7, 12	有
	請求の範囲		無

2. 文献及び説明

文献1 : WO 03/027145 A1

文献2 : SUZUKI Y. et al., A Serine Protease, HtrA2, Is Released from the Mitochondria and Interacts with XIAP, Inducing Cell Death, 2001, Molecular Cell, Vol.8, p.613-621

文献3 : RAMESH HEGDE et al., Identification of Omi/HtrA2 as a Mitochondrial Apoptotic Serine Protease That Disrupts Inhibitor of Apoptosis Porotein-Caspase Interaction, The Journal of Biological Chemistry, 2002, Vol.277, No.1, p.432-438

文献4 : L. MIGUEL MARTINS et al., The Serine Protease Omi/HtrA2 Regulates Apoptosis by Binding XIAP through a Reaper-like Motif, The Journal of Biological Chemistry, 2002, Vol.277, No.1, p.439-444

文献5 : 鈴木泰行、高橋良輔, ミトコンドリア由来の新規細胞死誘導因子 : HtrA2/Omi, 実験医学, 2002, Vol.20, No.1, p.73-75

文献6 : RANDAL J. KAUFMAN, Orchestrating the unfolded protein response in health and disease, The Journal of Clinical Invention, 2002, Vol.110, No.10, p.1389-1398

文献7 : 工藤 喬, 小胞体ストレスと神経変性疾患, 日本神経精神薬理学会雑誌, 2003, Vol.23, p.105-109

文献8 : HAZE K. et al., Identification of hte G13(cAMP-response-element-binding protein-related protein) gene product related to activating transcription factor 6 as a transcriptional activator of the mammalian unfolded protein response, Biochemical Journal, 2001, Vol.355, p.19-28

文献9 : LUCIANO CONTI et al., Shc signaling in differentiating neural progenitor cells, Nature Neuroscience, 2001, Vol.4, No.6, p.579-586

文献10 : 中村岳史、森望,  
リン酸化チロシン経路のアダプター分子Shcファミリーの多様な機能と神経系での新たな展開, 生化学, 2001, Vol.73, No.11, p.1322-1325

## 補充欄

いずれかの欄の大きさが足りない場合

## 第 III 欄の続き

＜明細書、請求の範囲若しくは図面（次に示す部分）又は請求の範囲 8-11 の記載が、不明確であるため、見解を示すことができない理由について＞

請求の範囲 8-11 に記載の化合物は、「SHC 3、ATF 6 および CREBL 1 のうちの少なくとも 1 の H t r A 2 による分解を阻害する」という性質によって特定されており、該性質を有するあらゆる化合物を包含するものである。しかしながら、明細書には、該性質を有する化合物としての具体的なものが一切記載されていないから、請求の範囲 8-11 は、PCT 第 5 条の意味での開示を欠き、また、PCT 第 6 条の意味での明細書の開示による裏付けを欠いている。さらに、出願時の技術常識を勘案しても具体的にどのような化合物が包含され、どのような化合物が包含されないのかが全く不明であって、前記請求の範囲は著しく不明確であり、PCT 第 6 条における明確性の要件も欠いている。したがって、請求の範囲 8-11 について見解を示すことができない。

## 補充欄

いずれかの欄の大きさが足りない場合

## 第 V 欄の続き

請求の範囲 6, 7, 12 は国際調査報告に引用された上記いずれの文献にも、記載も示唆もされていないから新規性・進歩性を有する。

文献 1 には、神経変性疾患、脳虚血等の細胞死の過剰によって起こる疾患の治療薬に用いる抗細胞死因子を、H t r A 2 タンパク質の活性阻害活性によりスクリーニングする方法の発明が記載されている。

文献 2-5 には、H t r A 2 がアポトーシス阻害タンパク質の作用を阻害しアポトーシスを誘導すること、また、H t r A 2 自身のプロテアーゼ活性によっても細胞死を誘導することが記載されており、引用文献 2 には、後者の細胞死が神経変性などの機構としても注目されていることも記載されている。

文献 6-8 には、A T F 6 が小胞体ストレス回復機構に寄与し、小胞体ストレスが該回復機構によって処理しきれないと細胞はアポトーシスを起こすこと、アルツハイマー病やパーキンソン病等の神経変性疾患やポリグルタミン病において小胞体ストレス回復機構の欠陥が見られることが記載されている。さらに、引用文献 8 には、G 1 3 (C R E B L 1) も小胞体ストレス回復機構に寄与していることが記載されている。

文献 9, 10 には、S h c C (S H C 3) が神経細胞の生存と成熟に寄与していることが記載されており、文献 9 には S h c C の発現量や活性の制御によって神経変性における細胞死を制御することができる可能性があることも記載されている。

しかしながら、本願の請求の範囲 6, 7, 12 の S H C 3、A T F 6 および C R E B L 1 のうち少なくとも 1 の H t r A 2 による分解を阻害する化合物の同定方法、または、H t r A 2、H t r A 2 をコードするポリヌクレオチドおよび H t r A 2 をコードするポリヌクレオチドを含有するベクターのうち少なくともいずれか 1 と、S H C 3、A T F 6、C R E B L 1、並びに S H C 3、A T F 6 および C R E B L 1 のいずれか 1 をコードするポリヌクレオチド、並びに S H C 3、A T F 6 および C R E B L 1 のいずれか 1 をコードするポリヌクレオチドを含有するベクターのうち少なくともいずれか 1 の両者を含んでなる試薬キットという点については、上記いずれの文献にも記載も示唆もされていない。